

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/097590 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 315/00, 317/46 (74) Anwälte: TEIPEL, Stephan usw.; Lederer & Keller, Prinzregentenstrasse 16, 80538 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04999

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Mai 2003 (13.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 22 104.9 17. Mai 2002 (17.05.2002) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): HELM AG [DE/DE]; Nordkanalstrasse 28, 20097 Hamburg (DE). CF PHARMA GYÓGYSZERGYÁRTÓ KFT. [HU/HU]; Kén utca 5, H- Budapest (HU).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BOR, Ádám [HU/HU]; Vöröskö u. 2, H-2040 Budaörs (HU). OROSZ, György [HU/HU]; Mogyoródi út 5, H-1143 Budapest (HU). LUKÁCS, Ferenc [HU/HU]; Erperjesi út 23, H-2143 Kistarcsa (HU). SCHNEIDER, Géza [HU/HU]; Murkózi u. 17, H-1025 Budapest (HU).



A1

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING BICALUTAMIDE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON BICALUTAMID

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing N-(4'-cyano-3'-trifluormethylphenyl)-3-(4''-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamide (bicalutamide).

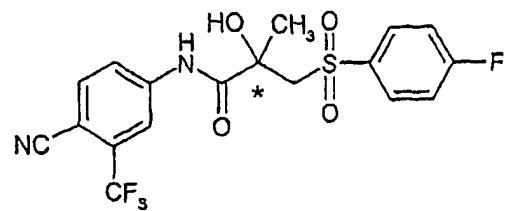
WO 03/097590

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-(4'-Cyano-3'-trifluormethylphenyl)-3-(4''-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamid (Bicalutamid).

**VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON BICALUTAMID**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von ( $\pm$ )-N-(4'-Cyano-3'-trifluormethyl)-3-(4"-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamid sowie seiner R-(-) und S-(+)-Enantiomeren.

N-(4'-Cyano-3'-trifluormethyl)-3-(4"-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamid ist auch unter dem INN-Namen Bicalutamid bekannt und gehört zur Klasse der Acylanilide. Bicalutamid hat die folgende chemische Strukturformel:



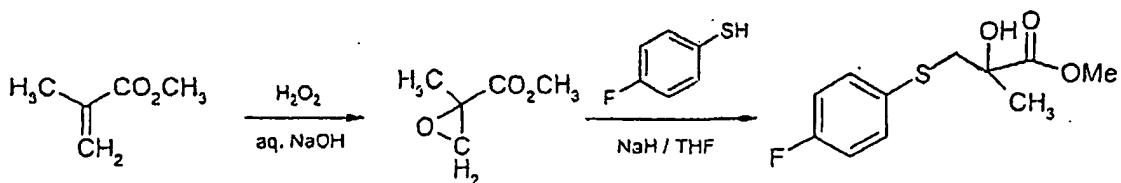
Die Verbindung besitzt ein asymmetrisches C-Atom (\*) und kann daher sowohl in seiner racemischen Form als ( $\pm$ )-Bicalutamid als auch als R-(-)- bzw. S-(+)-Enantiomeres auftreten.

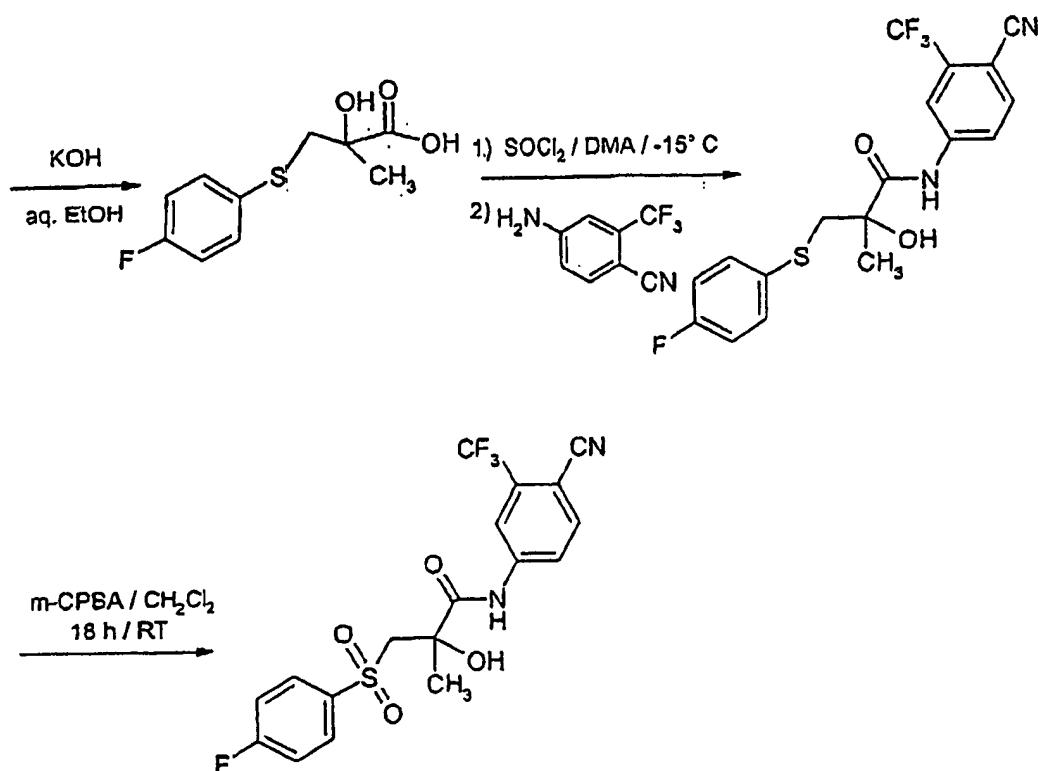
Zahlreiche Acylanilide besitzen antiandrogene Eigenschaften und werden heute als nicht-steroidale, periphere Antiandrogene bezeichnet. Diese Verbindungen sind zur Therapie von androgen-bedingten Krankheiten, wie z.B. gutartigen oder bösartigen Erkrankungen der Prostata, Hirsutismus, Akne etc. geeignet.

Bicalutamid wird in Form seines Racemates unter dem Handelsnamen Casodex<sup>®</sup> seit 1995 als Mittel gegen Prostatakarzinome vertrieben.

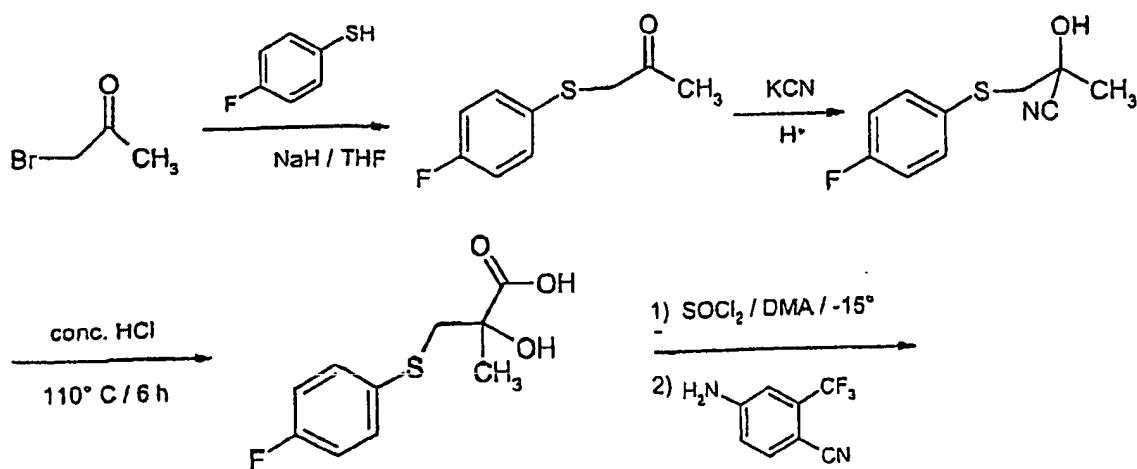
Acylanilide mit antiandrogenen Eigenschaften, die auch Bicalutamid umfassen, werden beispielsweise in dem EP 0 100 172 offenbart. Dieses Dokument beschreibt auch verschiedene Synthesewege, die sich auf Bicalutamid gelesen wie folgt zusammenfassen lassen:

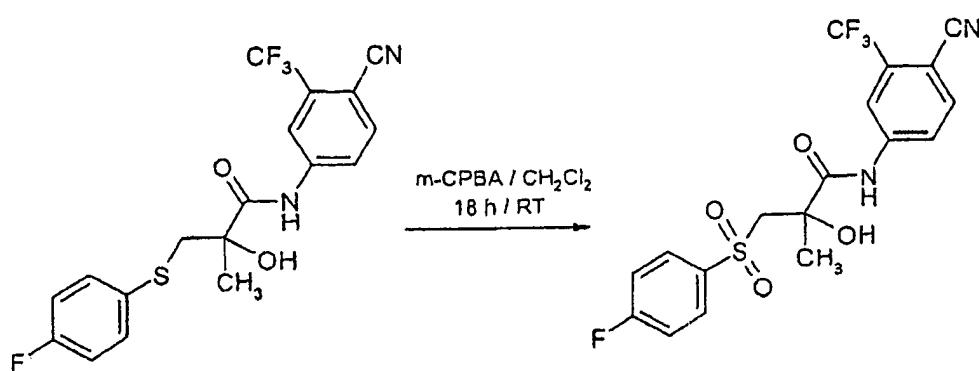
In einem ersten Syntheseweg wird ausgehend von Methylmethacrylat zunächst ein Epoxid hergestellt, daß mit p-Fluorthiophenol unter Addition geöffnet wird. Nach einer Esterspaltung wird das entsprechende Amid gebildet und im letzten Schritt wird das Sulfid mittels einer Persäure wie m-Chlorperbenzoësäure (m-CPBA) zum Sulfon oxidiert. Dieser Syntheseweg wird durch das nachfolgende Reaktionsschema veranschaulicht:



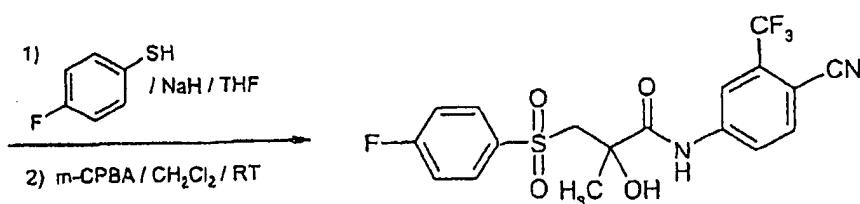
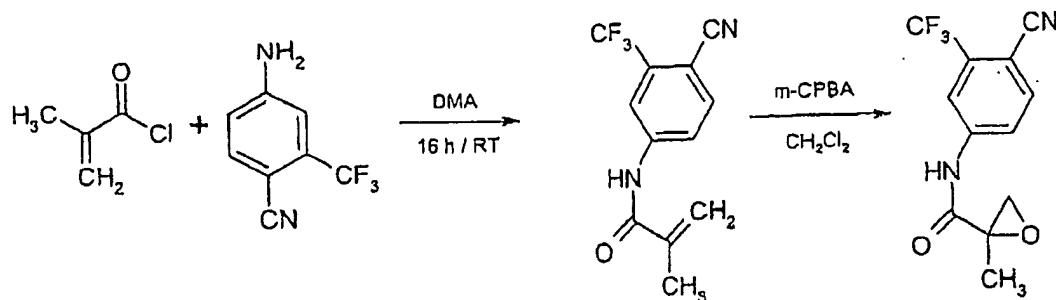


In einem zweiten Reaktionsweg wird ausgehend von Bromacetion zunächst mit p-Fluorthiophenol das entsprechende Sulfid gebildet, in das dann über eine Cyanhydrin-Reaktion die Säure eingeführt wird. Nach der Amidbildung mit 3-Trifluormethyl-4-cyanoanilin wird dann im letzten Schritt wieder das Sulfid zum Sulfon oxidiert. Dieser Syntheseweg wird durch das nachfolgende Reaktionsschema veranschaulicht:



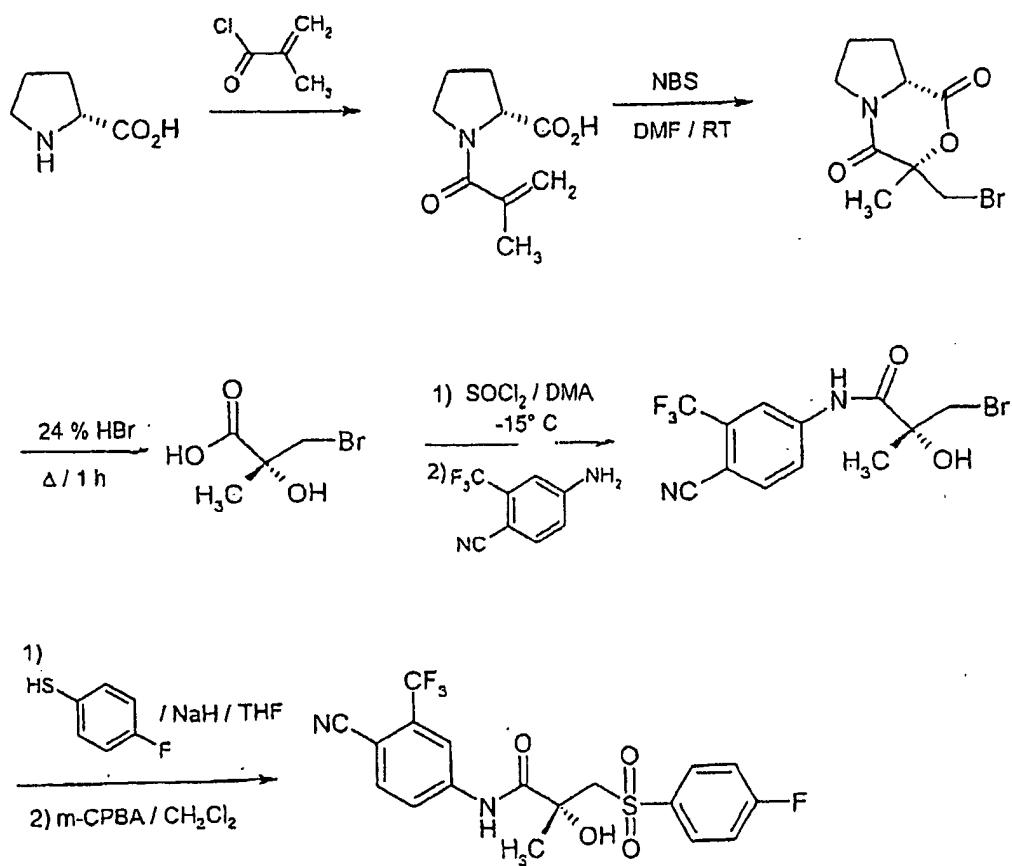


In einem weiteren in dem EP 0 100 172 offenbarten Syntheseweg wird zunächst aus Methacryloylchlorid mit 3-Trifluormethyl-4-cyanoanilin das entsprechende Säureamid gebildet, das dann zu einem Oxiran umgesetzt wird. Dieses wird mit p-Fluorthiophenol unter Addition geöffnet und schließlich wird wieder das Sulfid zum Sulfon oxidiert. Dieser Reaktionsweg wird durch das nachfolgende Reaktionsschema veranschaulicht:

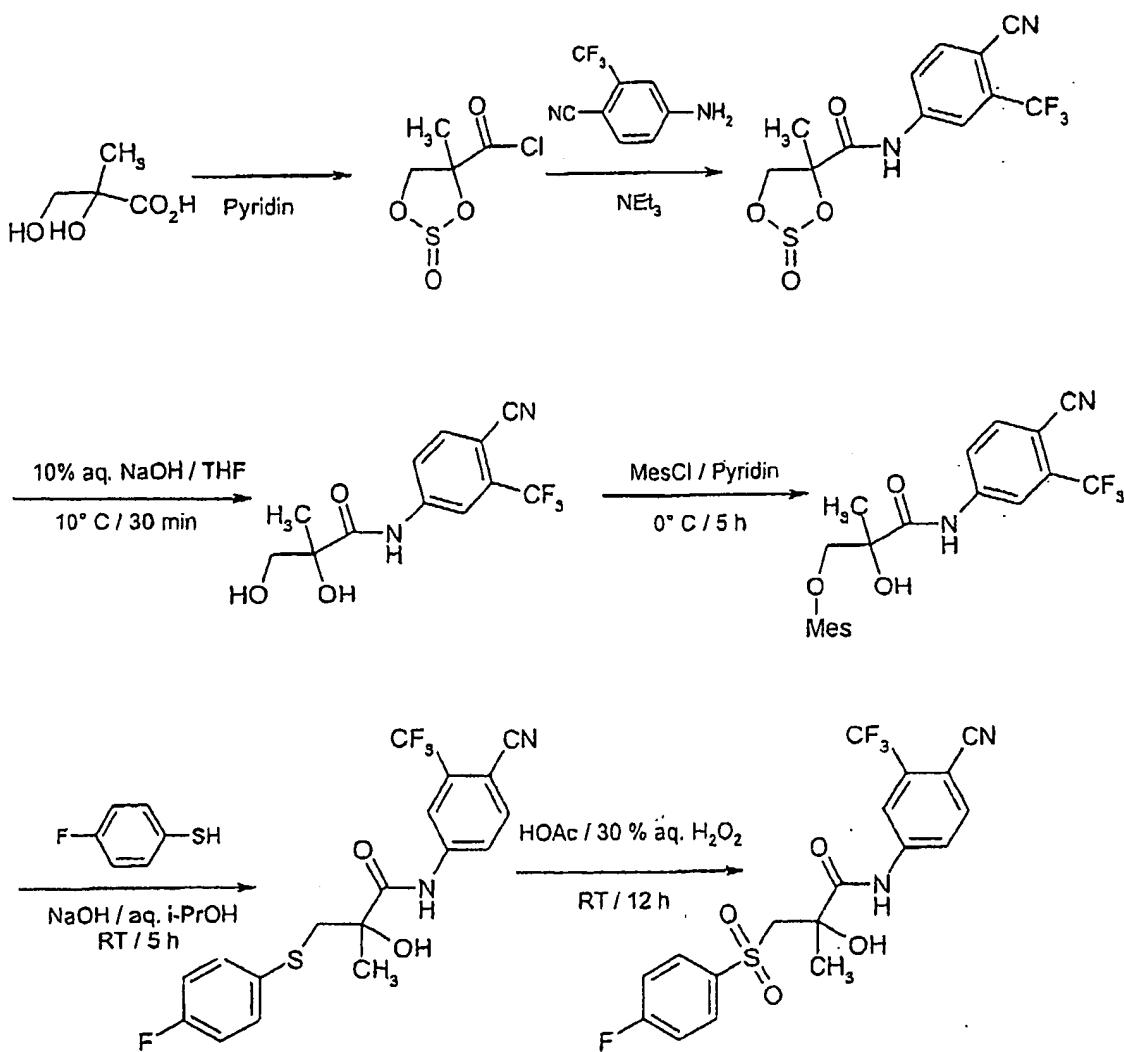


Ein Syntheseweg für die Herstellung der beiden möglichen Enantiomeren des Bicalutamids ist in der WO 98/55153 offenbart. Diese Synthese geht von R-Prolin bzw. S-Prolin aus. Hieraus wird zunächst durch eine optisch induzierte Bromlactonisierung das entsprechend substituierte Propionsäureenantiomere gewonnen. Im weiteren Verlauf wird zuerst mit 3-Trifluormethyl-4-cyanoanilin das entsprechende Amid gebildet, bevor wiederum p-Fluorthiophenol unter stark basischen Bedingungen zum Aufbau des vollständigen

Molekülgerüsts eingesetzt wird. Abschließend wird wieder das Sulfid zum entsprechenden Sulfon oxidiert. Dieser Reaktionsweg wird auf R-(-)-Bicalutamid gelesen durch das folgende Reaktionsschema verdeutlicht:

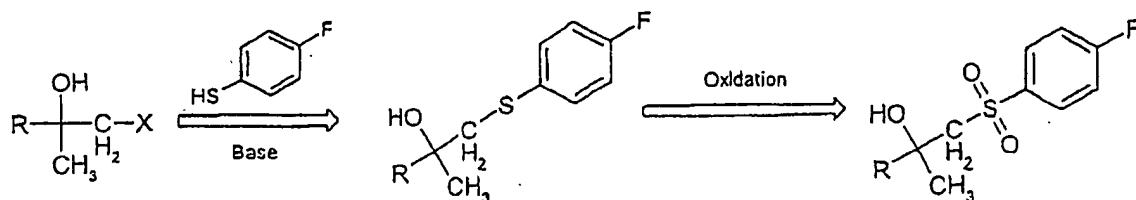


Ein weiteres alternatives Verfahren zur Herstellung von Bicalutamid wird in der WO 01/00608 beschrieben. Dieses Verfahren geht von 2,3-Dihydroxy-2-methylpropionsäure aus, und setzt im Laufe des Verfahrens ebenfalls mit 3-Trifluormethyl-4-cyanoanilin zum entsprechenden Amid und schließlich mit p-Fluorthiophenol zum entsprechenden Sulfid um. Dieses wird anschließend zum gewünschten Sulfon oxidiert. Diese Synthese wird durch das nachfolgende Reaktionsschema veranschaulicht:



Schließlich offenbart die WO 01/28990 ein Verfahren zur asymmetrischen Synthese eines Enantiomers eines Acylanilids unter Öffnung einer Ringsstruktur. In den Beispielen wird Bicalutamid durch Reaktion mit p-Fluorthiophenol und anschließender Oxidation des erhaltenen Sulfids zum entsprechenden Sulfon mittels m-Chlorperbenzoësäure beschrieben.

Alle vorstehend beschriebenen Verfahren aus dem Stand der Technik verwenden zur Herstellung von Bicalutamid prinzipiell folgende Reaktionsschritte:



wobei R der jeweilige Restteil des Bicalutamid-Gerüsts oder einer entsprechenden Vorstufe ist und X entweder eine übliche Abgangsgruppe ist, wie z.B. Cl, Br, I, MesO, TosO, etc. oder zusammen mit dem α-ständigen C-Atom ein entsprechendes Epoxid bildet, das dann unter basischen Bedingungen p-Fluorthiophenol zu einem Sulfid addiert, das im nächsten Schritt zum entsprechenden Sulfon oxidiert wird. Wie aus den gezeigten Beispielen hervorgeht, muß diese Reaktionsfolge nicht am Ende einer Bicalutamid-Synthese auftreten, sondern kann auch in der Mitte der Reaktionsfolge verwendet werden. Ebenso muß die Oxidation nicht zwangsläufig unmittelbar der Bildung des Sulfids folgen, sondern kann auch später durchgeführt werden. Beide Einzelschritte werden aber in allen Bicalutamid-Synthesen verwendet.

Die Verwendung von p-Fluorthiophenol und die daraus folgende notwendige Oxidation des gebildeten Sulfids zum gewünschten Sulfon weist jedoch zahlreiche Nachteile auf. Erstens handelt es sich bei p-Fluorthiophenol um ein toxisches und stark reizendes Material, das entsprechende Vorkehrungen notwendig macht, um diese Verbindung im technischen Maßstab nutzen zu können. Zweitens ist p-Fluorthiophenol nur schwierig in isomerenreiner Form zu erhalten. Eine entsprechende Aufreinigung ist aufwendig. Drittens ist für die Addition des p-Fluorthiophenols eine starke Base notwendig. Die meisten Syntheseprozesse verwenden Natriumhydrid, was jedoch den Einsatz von absoluten Lösungsmitteln notwendig macht und was die Reaktionsführung im technischen Maßstab durch die sehr große Hydrolyseempfindlichkeit erschwert. Die Verwendung schwächerer Basen erfordert den zusätzlichen Schritt der Einführung einer reaktiven Abgangsgruppe. Viertens muß für die Oxidation des Sulfids zum Sulfon ein starkes Oxidationsmittel eingesetzt werden. Im genannten Stand der Technik wurden als Oxidationsmittel m-Chlorperbenzoësäure, Mischungen von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mit organischen Säuren und Oxone® (2 KHSO<sub>5</sub>:KHSO<sub>4</sub>:K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Salz) beschrieben. m-Chlorperbenzoësäure ist jedoch relativ teuer, Mischungen von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mit organischen Säuren führen zu Persäuren, die im technischen

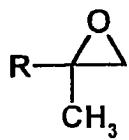
Maßstab gefährlich zu handhaben sind, und die Verwendung von Oxone® erfordert zur Erreichung akzeptabler Ausbeuten die Verwendung von Phasentransfer-Bedingungen, die technisch aufwendig sind.

Es besteht somit weiterhin ein Bedürfnis nach einem wirtschaftlichen und einfach durchzuführenden Verfahren zur Herstellung von Bicalutamid, das vorzugsweise das Bicalutamid entweder in racemischer oder in enantiomerenreiner Form zur Verfügung stellt. Außerdem sollte das Bicalutamid möglichst in der zur Anwendung in Arzneimitteln notwendigen Reinheit erhalten werden.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, ein Verfahren zur Herstellung von Bicalutamid zur Verfügung zu stellen, das die vorstehend genannten Nachteile überwindet.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Bicalutamid auch ohne die Verwendung von p-Fluorthiophenol und der entsprechend notwendigen Oxidation des entstandenen Sulfids zum Sulfon mittels einer Umsetzung eines Epoxids oder einer Epoxid-Vorstufe mit einem p-Fluorphenylsulfinat-Salz in einfacher Weise erhalten werden kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Bicalutamid, worin ein Epoxid der allgemeinen Formel (I)



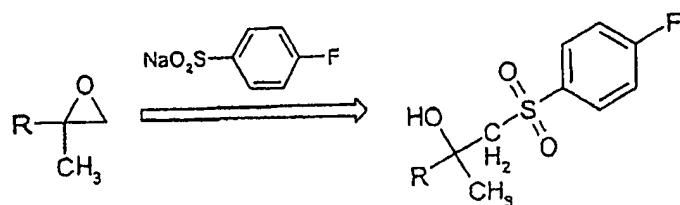
(I)

worin R ein Rest der Formel (II)

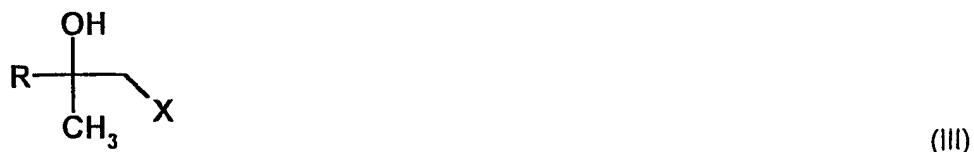


oder eine Vorstufe davon ist, mit einem p-Fluorphenylsulfinat-Salz umgesetzt wird und, wenn R eine Vorstufe des Restes der Formel (II) ist, diese in einen Rest der Formel (II) überführt wird.

Diese Reaktion wird durch das folgende Reaktionsschema anhand einer Umsetzung mit dem bevorzugten Natrium-p-fluorophenylsulfinat veranschaulicht:



Alternativ kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren statt dem Epoxid eine Epoxid-Vorstufe eingesetzt werden, nämlich eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)



worin R wie oben definiert ist und X eine Abgangsgruppe ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren vermeidet somit die Verwendung des toxischen p-Fluorthiophenols und die Notwendigkeit eines Oxidationsschrittes durch die Verwendung

eines p-Fluorphenylsulfinats als Epoxid-öffnendes Reagenz. Hierdurch wird direkt das gewünschte Produkt Bicalutamid oder eine Vorstufe davon, die jedoch bereits die gewünschte Sulfongruppe enthält, erhalten.

Das Epoxid der allgemeinen Formel (I) kann entweder als Edukt in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden oder durch eine Ringschlußreaktion aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

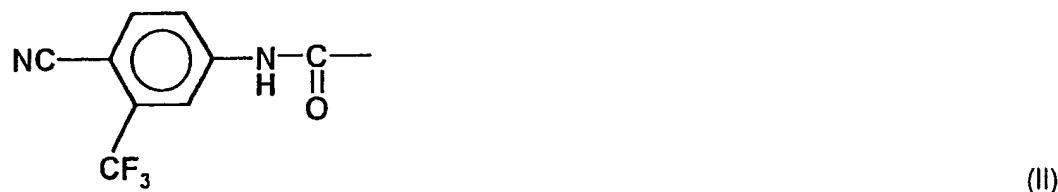


worin R wie vorstehend definiert ist und X eine Abgangsgruppe ist, erhalten werden. Falls gewünscht kann das als Zwischenprodukt erhaltene Epoxid isoliert und gereinigt werden, vorzugsweise wird die Reaktion jedoch ohne Isolierung des Epoxids als Eintopfreaktion fortgeführt. Dies vermindert den Zeit- und Arbeitsaufwand und damit die Synthesekosten und ermöglicht es trotzdem, das gewünschte Bicalutamid in ausreichender Reinheit zu erhalten. Alternativ kann, wie vorstehend bereits ausgeführt, die Verbindung der allgemeinen Formel (III) ohne zwischengeschaltete Oxiranbildung unmittelbar mit dem p-Fluorphenylsulfinat-Salz umgesetzt werden.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das eingesetzte Epoxid bzw. dessen offenkettige Vorstufe vorzugsweise so gewählt, daß bei der Umsetzung mit dem p-Fluorphenylsulfinat unmittelbar das gewünschte Bicalutamid erhalten wird. In diesem Fall steht R in den allgemeinen Formeln (I) und (III) für einen Rest der Formel (II)



Die erfindungsgemäße Umsetzung des Epoxids mit dem p-Fluorphenylsulfinat-Salz muß jedoch nicht unbedingt am Ende des Synthesewegs zur Herstellung von Bicalutamid stehen. Daher kann R in den allgemeinen Formeln (I) und (III) auch so gewählt werden, daß das in der Reaktion aus dem Epoxid mit dem p-Fluorphenylsulfinat-Salz erhaltene Produkt als Vorstufe für die weitere Synthese von Bicalutamid geeignet ist. Hierzu wird R so gewählt, daß R als Vorstufe für einen Rest der Formel (II)



dient. Als Vorstufe für einen Rest der Formel (II) eignet sich beispielsweise der Rest -COY worin Y eine zur nachfolgenden Amidbildung geeignete Gruppe ist. In diesem Fall kann das in der Umsetzung des Epoxids mit dem p-Fluorphenylsulfinat-Salz erhaltene Zwischenprodukt mit 3-Trifluormethyl-4-cyanoanilin leicht zu dem gewünschten Bicalutamid weiter umgesetzt werden. Als Vorstufen für einen Rest der Formel (II) eignen sich insbesondere Carboxyl, Säurehalogenide wie Säurechlorid, normale Ester und aktivierte Ester. Geeignete Reste sind dem Fachmann bekannt und können entsprechend der Reaktionsführung gewählt werden.

Wenn in dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht von einem Epoxid der allgemeinen Formel (I), sondern von einer Vorstufe davon, nämlich einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



ausgegangen wird, kann die Abgangsgruppe X vom Fachmann entsprechend den gewählten Reaktionsbedingungen gewählt werden. Geeignete Abgangsgruppen sind dem Fachmann bekannt und umfassen Halogene, wie z.B. Cl, Br und I, sowie reaktive Abgangsgruppen wie z.B. Alkali- und Arylsulfonate und insbesondere Mesylat, Tosylat und Brosylat.

Geeignete Edukte, in denen X ein Halogen ist, sind z.B. aus der WO 98/55153 bereits bekannt oder können aus der Epoxid-Vorstufe mittels konventioneller Verfahren der organischen Chemie einfach hergestellt werden.

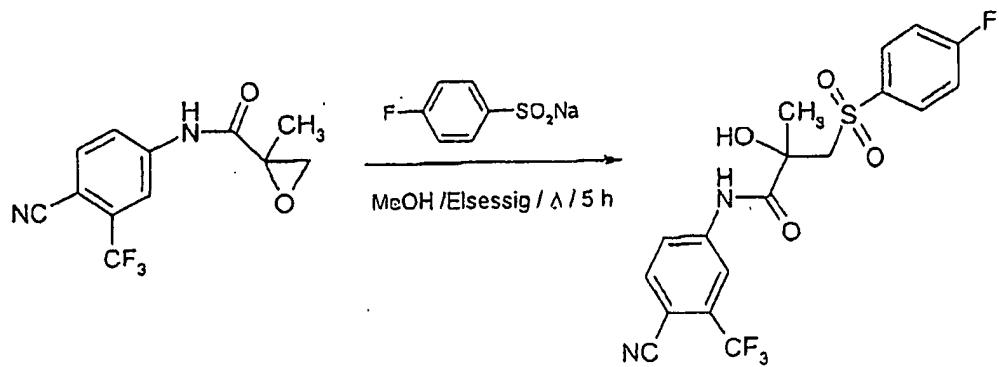
Geeignete Edukte, in denen X eine gängige Abgangsgruppe wie z.B. eine Mesylat-, Brosylat- oder Tosylat-Gruppe ist, sind aus der WO 01/00608 bekannt und können aus der entsprechenden Alkoholvorstufe mittels konventioneller Verfahren der organischen Chemie erhalten werden.

Wenn in dem erfindungsgemäßen Verfahren an Stelle der Epoxidvorstufe unmittelbar das Epoxid eingesetzt werden soll, kann dieses z.B. wie in der EP 0 100 172 beschrieben erhalten werden.

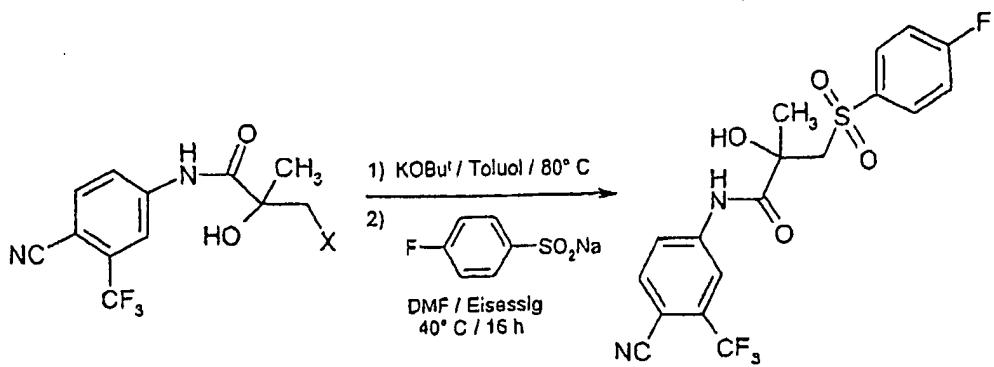
Als p-Fluorphenylsulfinat-Salze werden erfindungsgemäß vorzugsweise Ammonium-p-fluorphenylsulfinat, Erdalkali-p-fluorphenylsulfinate oder Alkali-p-fluorphenylsulfinate und besonders bevorzugt Natrium-p-fluorphenylsulfinat eingesetzt. Dieses kann auf bekanntem Weg, z.B. nach Olah, Pavlath, Acta Chim. Hung. 4 [1954] S. 111-117, in sehr guter Ausbeute erhalten werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist darüber hinaus den Vorteil auf, daß die Öffnung des Epoxids das in dem Epoxid bereits vorhandene stereochemische Zentrum nicht beeinflußt, so daß das erfindungsgemäße Verfahren sowohl zur Herstellung des ( $\pm$ )-Bicalutamids als auch zur Herstellung des R-(-)- oder des S-(+)-Bicalutamids verwendet werden kann. Hierbei kommt es lediglich darauf an, ob das racemische Epoxid bzw. seine Halohydrin-Vorstufe oder ein entsprechendes optisch aktives R- bzw. S-Epoxid bzw. die entsprechende optisch aktive Halohydrin-Vorstufe als Edukt eingesetzt wird. Die erfindungsgemäße Umsetzung des Epoxids mit dem p-Fluorphenylsulfinat-Salz erfolgt vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Methanol oder DMF, in Gegenwart einer Säure, wie z.B. Eisessig, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das Epoxid der allgemeinen Formel (I) in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol nach der Zugabe von Eisessig unter Erwärmen auf ca. 50°C mit Natrium-p-fluorphenylsulfinat für ca. 5 h zur Reaktion gebracht. Nach Abschluß der Reaktion wird das Reaktionsgemisch nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile durch ein wäßrig-organisches Extraktionsverfahren aufgearbeitet. Das nach dem Abziehen des organischen Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. aus Diisopropylether, umkristallisiert, wobei reines Bicalutamid erhalten wird. Diese Reaktion wird durch das nachfolgende Reaktionsschema veranschaulicht:



In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zunächst aus einer offenkettigen Verbindung der allgemeinen Formel (III) *in situ* das entsprechende Oxiran erzeugt (z.B. durch Erwärmen der Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit Kalium-tert-butylat in Toluol). In einem zweiten Schritt wird dann ohne Isolierung des gebildeten Oxirans dieses mit Natrium-p-fluorophenylsulfinat in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid (DMF), nach Zugabe von Eisessig bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur für ca. 16 h zur Reaktion gebracht. Diese Reaktion wird durch das nachfolgende Reaktionsschema veranschaulicht:



Die Ausbeute an Bicalutamid ist durch die Führung als Eintopfreaktion naturgemäß besser als bei einer Zwischenisolation des Oxirans, da z.B. ein normaler Aufarbeitungsverlust bei der Isolation des Oxirans vermieden wird. Zur Aufarbeitung kann der Reaktionsrückstand

beispielsweise nach dem Abziehen flüchtiger Bestandteile in Dimethylformamid aufgenommen und mit Wasser verdünnt werden, wobei das Produkt auskristallisiert. Falls erforderlich, kann sich eine weitere Reinigung durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Diisopropylether, anschließen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert:

#### Beispiel 1

##### Synthese von Bicalutamid aus der Epoxid-Vorstufe

In einem Vierhalskolben werden 7,0 g (25,9 mmol) N-(4'-Cyano-3'-trifluormethylphenyl)-2-methyl-oxiran-2-carboxamid, 9,43 g (51,8 mmol) Natrium-p-fluorophenylsulfinat in 50 ml Methanol und 3 ml Eisessig vorgelegt und anschließend 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Nach Abschluß der Reaktion wird das Reaktionsgemisch zur Trockne evaporiert und der Rückstand wird mit 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 20 ml Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man rohes Bicalutamid, das zur weiteren Reinigung aus Diisopropylether umkristallisiert wird.

Ausbeute: 7,1 g

Schmelzpunkt: 187° - 189°C

Reinheit: 96,6 % (HPLC)

Beispiel 2

## Synthese des Bicalutamids aus der Halohydrin-Vorstufe (Eintopf-Variante)

3,07 g 3-Chlor-N-(4'-cyano-3-trifluormethylphenyl)-2-hydroxypropionamid werden in 50 ml Toluol suspendiert und auf 80°C erwärmt. Anschließend werden unter intensivem Rühren über 30 min 1,12 g Kalium-t-butylat in 20 ml Toluol zugegeben. Danach wird bei gleicher Temperatur noch 30 min nachgerührt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 3,64 g Natrium-p-fluorphenylsulfinat, 0,6 ml Eisessig und 50 ml DMF zugegeben; die erhaltene Suspension wird anschließend 16 h bei 40°C gerührt. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird der Rückstand in wenig DMF aufgelöst und anschließend mit Wasser verdünnt. Dabei fällt Bicalutamid aus der Lösung aus; das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,9 g

Schmelzpunkt: 187° - 189°C

Reinheit: 95,8 % (HPLC)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N-(4'-Cyano-3'-trifluormethyl)-3-(4"-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamid (Bicalutamid), dadurch gekennzeichnet, daß ein Epoxid der allgemeinen Formel (I)



worin R ein Rest der Formel (II)



oder eine Vorstufe davon ist, mit einem p-Fluorophenylsulfonat-Salz umgesetzt wird und, wenn R eine Vorstufe des Restes der Formel (II) ist, diese in einen Rest der Formel (II) überführt wird.

2. Verfahren zur Herstellung von N-(4'-Cyano-3'-trifluormethyl)-3-(4"-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamid (Bicalutamid), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)



worin R eine Rest der Formel (II)



oder eine Vorstufe davon ist und X eine Abgangsgruppe ist, mit einem p-Fluorphenylsulfinat-Salz umgesetzt wird und, wenn R eine Vorstufe des Restes der Formel (II) ist, diese in einen Rest der Formel (II) überführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Epoxid der allgemeinen Formel (I) aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



worin R wie in Anspruch 1 definiert ist und X eine Abgangsgruppe ist, erhalten wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung ausgehend von der Verbindung der allgemeinen Formel (III) bis zur Reaktion mit dem p-Fluorphenylsulfinat-Salz in einer Eintopfreaktion durchgeführt wird.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorstufe für den Rest der Formel (II) ein Rest -COY ist, worin Y eine zur Amidbildung geeignete Gruppe ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest -COY ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Carboxyl, Säurehalogeniden, normalen Estern und aktivierten Estern.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 2-6, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogenen, wie Cl, Br und I, und Alkyl- und Arylsulfonaten wie Mesylat, Tosylat und Brosylat.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Epoxid der allgemeinen Formel (I) oder die Verbindung der allgemeinen Formel (III) in

Form ihres Racemates oder eines ihrer optisch aktiven R- bzw. S-Enantiomeren eingesetzt wird.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das p-Fluorphenylsulfinat-Salz als Alkali-p-fluorphenylsulfinat und insbesondere als Natrium-p-fluorphenylsulfinat eingesetzt wird.

10. Verwendung von p-Fluorphenylsulfinat-Salzen zur Herstellung von Bicalutamid.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/04999

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 C07C315/00 C07C317/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	US 2003/073742 A1 (ETTEMA GERRIT JAN BOUKE ET AL) 17 April 2003 (2003-04-17) claims 1,6-18; examples 14,16 page 7, paragraph 53 -page 8, paragraph 64 ---	1-10
Y	WO 01 28990 A (EKWURIBE NNOCHIRI ;NOBEX CORP (US)) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application abstract; claims 1,7,42; figure 1 ---	1,5,6, 8-10
Y	CULVENOR, C.C.J. ET AL.: J. CHEM. SOC., 1949, pages 2198-2206, XP001091304 page 2198 -page 2200 page 2203 -page 2205 ---	1,5,6, 8-10 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2003

Date of mailing of the international search report

22/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Krische, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/04999

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 00608 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR) 4 January 2001 (2001-01-04) cited in the application abstract; claim 1; figures 2,5 ----	2,5-10
Y	DE 33 04 054 A (HENKEL KGAA) 9 August 1984 (1984-08-09) claim 3; table 1 page 13 ----	2,5-10
A	KLAMANN, D. (ED.): "Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band E11 Organische Schwefel-Verbindungen" 1985 , GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART XP002253733 page 1145 -page 1150 ----	1,2

## Information on patent family members

PCT/EP 03/04999

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2003073742	A1	17-04-2003	NONE			
WO 0128990	A	26-04-2001	AU BR CA CN CZ EP HU JP NO WO US	1968601 A 0014889 A 2387570 A1 1409702 T 20021340 A3 1222165 A2 0203785 A2 2003512351 T 20021831 A 0128990 A2 6583306 B1		30-04-2001 31-12-2002 26-04-2001 09-04-2003 14-08-2002 17-07-2002 28-04-2003 02-04-2003 19-06-2002 26-04-2001 24-06-2003
WO 0100608	A	04-01-2001	HU AT AU DE EP ES WO	9901937 A2 234294 T 5239700 A 60001657 D1 1189898 A1 2188550 T3 0100608 A1		28-04-2001 15-03-2003 31-01-2001 17-04-2003 27-03-2002 01-07-2003 04-01-2001
DE 3304054	A	09-08-1984	DE	3304054 A1		09-08-1984

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
**IPK 7 C07C315/00 C07C317/46**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
**IPK 7 C07C**

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data**

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	US 2003/073742 A1 (ETTEMA GERRIT JAN BOUKE ET AL) 17. April 2003 (2003-04-17) Ansprüche 1,6-18; Beispiele 14,16 Seite 7, Absatz 53 -Seite 8, Absatz 64 ---	1-10
Y	WO 01 28990 A (EKWURIBE NNOCHIRI ;NOBEX CORP (US)) 26. April 2001 (2001-04-26) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 1,7,42; Abbildung 1 ---	1,5,6, 8-10
Y	CULVENOR, C.C.J. ET AL.: J. CHEM. SOC., 1949, Seiten 2198-2206, XP001091304 Seite 2198 -Seite 2200 Seite 2203 -Seite 2205 ---	1,5,6, 8-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

8. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Krische, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 00608 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR) 4. Januar 2001 (2001-01-04) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Anspruch 1; Abbildungen 2,5 -----	2,5-10
Y	DE 33 04 054 A (HENKEL KGAA) 9. August 1984 (1984-08-09) Anspruch 3; Tabelle 1 Seite 13 -----	2,5-10
A	KLAMANN, D. (ED.): "Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band E11 Organische Schwefel-Verbindungen" 1985 , GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART XP002253733 Seite 1145 -Seite 1150 -----	1,2

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2003073742	A1	17-04-2003	KEINE		
WO 0128990	A	26-04-2001	AU BR CA CN CZ EP HU JP NO WO US	1968601 A 0014889 A 2387570 A1 1409702 T 20021340 A3 1222165 A2 0203785 A2 2003512351 T 20021831 A 0128990 A2 6583306 B1	30-04-2001 31-12-2002 26-04-2001 09-04-2003 14-08-2002 17-07-2002 28-04-2003 02-04-2003 19-06-2002 26-04-2001 24-06-2003
WO 0100608	A	04-01-2001	HU AT AU DE EP ES WO	9901937 A2 234294 T 5239700 A 60001657 D1 1189898 A1 2188550 T3 0100608 A1	28-04-2001 15-03-2003 31-01-2001 17-04-2003 27-03-2002 01-07-2003 04-01-2001
DE 3304054	A	09-08-1984	DE	3304054 A1	09-08-1984

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**